

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. H. Valentin

**Einfluß von Aldosteron auf den Interflux und Efflux
arbeitsmedizinisch relevanter Mineralien und Spuren-
elemente des menschlichen Organismus**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

ERNST WEIMERSHAUS

aus Jena

1971



Dekan: Professor Dr. med. W. Schiefer

Referent: Privatdozent Dr. med. G. Lehnert

Korreferent: Professor Dr. med. H. Valentin

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Februar 1971

Einfluß von Aldosteron auf den Interflux und Efflux arbeitsmedizinisch relevanter Mineralien und Spurenelemente des menschlichen Organismus

D. SZADKOWSKI, E. WEIMERSHAUS*, K. LINDNER,
K. H. SCHALLER und G. LEHNERT

Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. H. VALENTIN)

Eingegangen am 22. November 1968

Influence of Aldosterone on the Metabolism of Some Minerals and Trace Minerals with Regard to Occupational Medicine

Summary. Regarding to different problems of industrial medicine it is of interest to know the factors influencing the metabolism of some minerals and trace minerals. In the present study in 53 volunteers the response of Mg, Ca, Zn, and Pb in blood and urine to aldosterone and spironolactone was evaluated. Analyses of sodium and potassium were used as criteria for the hormonal effect. From the results the following conclusions are drawn:

1. The balance of Mg metabolism is altered by aldosterone. This agent mobilizes magnesium from its depots. There seems to be no influence on the renal tubuli.
2. Ca reacts like Mg.
3. Obviously lead, too, will be mobilized from its depots by aldosterone. But with regard to renal excretion lead will be handled like potassium.
4. The metabolism of Zn remains unaffected by aldosterone.

Key-Words: Minerals — Trace Minerals — Aldosterone — Spironolactone — Metabolism.

Zusammenfassung. Unter den verschiedensten arbeitsmedizinischen Aspekten ist es von Interesse, welchen Einflüssen Interflux und Efflux gewisser Mineralien und Spurenelemente unterliegen. Hier sollte geklärt werden, inwieweit das wichtigste Mineralocorticoid des menschlichen Organismus, das Aldosteron, wirksam wird.

Untersucht wurde bei insgesamt 53 Probanden das Verhalten von Magnesium, Calcium, Zink und Blei im Blut und Harn unter der Einwirkung von Aldosteron und Spironolactone. Natrium- und Kaliumanalysen dienten als Indicator für die eingetretenen Medikamentenwirkungen.

Die vorgelegten Untersuchungsergebnisse lassen folgende Annahmen zu:

1. Der Magnesiumhaushalt des Organismus wird durch Aldosteron offensichtlich dahingehend beeinflusst, daß die Magnesiumdepots des Organismus mobi-

* D 29.

lisiert werden. Ein direkter Einfluß auf den renalen Tubulus scheint nicht zu bestehen.

2. Bei Calcium sind grundsätzlich ähnliche Aldosteroneffekte wie bei Magnesium anzunehmen.

3. Auch Blei wird offenbar aus seinen Depots durch Aldosteron mobilisiert. Blei zeigt am Nierentubulus aber ein kaliumanaloges Verhalten.

4. Zink unterliegt nicht der Aldosteroneinwirkung.

Schlüsselwörter: Mineralien — Spurenelemente — Aldosteron — Spironolactone — Stoffwechsel.

A. Einleitung

In allen modernen Industriestaaten kommt den Metallen und Metalloiden wegen ihrer breiten Verwendung in den verschiedensten Arbeitsprozessen als potentielle Krankheitsursache eine große Bedeutung zu. Die durch sie hervorgerufenen Berufskrankheiten bedingen mehr als die Hälfte aller durch chemische Einflüsse verursachten gewerblichen Gesundheitsstörungen (LEHNERT, 1968). Dabei machen allein die Erkrankungen durch Bleiverbindungen über 30% aller beruflichen Intoxikationen aus.

Wenngleich derartige Gesundheitsschäden in der Regel Folge einer vermehrten Exposition, also einer Erhöhung des Influxes sind, können im Einzelfall auch Störungen im Interflux oder ein verminderter Efflux von teilursächlicher Bedeutung für das Zustandekommen einer Intoxikation sein. Solche Mechanismen mögen vielfach die „individuelle Disposition“ zum beruflichen Gesundheitsschaden schaffen. Dies gilt nicht zuletzt auch dann, wenn gleichzeitig andere berufliche Einflüsse wirksam werden, die einen Einfluß auf den Mineral- und Spurenelementhaushalt des Organismus nehmen. In diesem Zusammenhang ist etwa die Arbeit unter hohen Umgebungstemperaturen zu erwähnen. Die hier beim Adaptationsvorgang eintretenden Verschiebungen der Elektrolyte sowie essentiellen und akzidentellen Oligoelemente wurden erst in neuer Zeit aufgezeichnet (SZADKOWSKI u. Mitarb., 1968), ohne daß es jedoch bisher möglich war, die diesen Veränderungen zugrundeliegenden Ursachen im Detail abzuklären.

Unter den verschiedensten arbeitsmedizinischen Aspekten ist es daher von Interesse, welchen Einflüssen Interflux und Efflux der Mineralien und Spurenelemente unterliegen. Durch die vorliegenden Untersuchungen sollte geklärt werden, inwieweit hierbei das wichtigste Mineralocorticoid des menschlichen Organismus, das Aldosteron, wirksam wird. Dabei sollte besonders die Reaktion der bisher weniger beachteten Elektrolyte — Magnesium und Calcium — sowie von Zink als Vertreter der essentiellen Spurenelemente und von Blei als akzidentelles Bioelement untersucht werden.

B. Physiologie und Biochemie der Aldosteroninkretion

I. Chemie

Aldosteron weist wie alle aktiven Steroidhormone einen ungesättigten Ring A auf, seine wichtigsten Wirkgruppen sind die 11- β -OH-Gruppe und die $\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ -Gruppe an C₁₈. Letztere entsteht im Gegensatz zu den anderen Steroidhormonen durch Substitution an der angulären Methylgruppe. Physiologischerweise wird das Aldosteron überwiegend als Cyclohemiacetal vorgefunden, da meistens ein Ringschluß zwischen dem Sauerstoffatom an C₁₁ und der Aldehydgruppe an C₁₈ stattfindet.

II. Biosynthese und Abbau

Die Zona glomerulosa des Menschen produziert täglich etwa 0,2 mg Aldosteron, das direkt in die Blutbahn abgegeben wird. Im Blut ist Aldosteron locker an Eiweiß gebunden. Seine physiologische Blutkonzentration liegt bei 0,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Plasma, seine biologische Halbwertszeit bei 3–6 Std (WEISSBECKER, 1967). Hauptort des Katabolismus ist die Leber. Hier findet an C₁₈ eine Veresterung mit Glucuronsäure und eine Hydrierung am Ring A mit Glucuronidbildung an C₃ statt. Neben geringen Spuren freien Aldosterons werden so größere Mengen von Tetrahydroaldosteronglucuronid ausgeschieden (VOIGT, 1967).

III. Biologische Wirkungen und Regulationsmechanismen

Aldosteron ist neben Cortisol und Corticosteron das dritte lebenswichtige NNR-Hormon und das wirksamste natürliche Mineralocorticoid. Eine unmittelbare ACTH-Abhängigkeit der Aldosteronproduktion besteht nicht (BARTTER u. Mitarb., 1961; WOLFF, 1964). Die direkten Stimuli sind eine Hypovolämie und ein Abfall der Natriumkonzentration im Blut. Diese Einflüsse scheinen die Abgabe von Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat zu fördern. Das Renin bewirkt dann die Transformation von Hypertensinogen in Hypertensin, das direkt die Aldosteronbiosynthese zu stimulieren vermag.

Aldosteron hemmt an den mineraleliminierenden Grenzflächen des Organismus (Tubulusepithel, Colonschleimhaut, Speichel- und Schweißdrüsen) die Natriumausscheidung, verstärkt die Rückresorption von Natrium und fördert in geringerem Maße die Kaliumelimination. Seine intensivste Wirkung entfaltet Aldosteron im distalen Nierentubulus. Die vermehrte Natriumrückresorption ist mit einer gesteigerten Kalium- oder Wasserstoffausscheidung vergesellschaftet. Diese Aldosteronwirkungen sind über eine Substratkompetition durch Spironolactone (Aldactone-A) zu inhibieren.

C. Methode

Zur Erfassung des Wirkungsbereichs des Aldosterons wurden beide Wege der experimentellen Pharmakologie beschritten. Einmal wurde durch exogene Zufuhr von Aldosteron ein temporärer Hyperaldosteronismus induziert, zum anderen wurde durch Gabe von Aldosteronantagonisten ein Aldosteronmangelzustand erzeugt.

I. Stichprobenauswahl

Untersucht wurden im Rahmen der Aldosteronserie 29 klinisch gesunde Männer im Alter von 18—30 Jahren, unter Aldactone-A waren es 24 gleichaltrige Probanden.

II. Untersuchungsgang

Mineral- und Spurenelementanalysen wurden im Blut und Harn vor und nach Aldosteron- bzw. Aldactone-A-Applikation durchgeführt.

1. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Den Probanden wurde am Ende einer 24stündigen Harnsammelperiode um 8 Uhr mit heparinisierten Einmal-Kunststoffspritzen aus der Vena cubitalis 25 ml Blut abgezogen. Mit einer direkt danach durchgeführten intramuskulären Injektion von 0,5 mg d-Aldosteron (Aldocorten®, Ciba) wurde eine zweite 24stündige Harnsammelperiode eingeleitet. Diese wurde mit der Entnahme einer zweiten Blutprobe abgeschlossen. Im Rahmen der Untersuchungen mit Aldosteronantagonisten wurde anstelle des Aldocortens über die zweite Harnsammelperiode verteilt 200 mg Aldactone-A per os verabreicht. Im folgenden werden die unter Basisbedingungen gewonnenen Untersuchungsmaterialien mit (A), die nach Aldocorten- bzw. Aldactone-A-Gabe erhaltenen Proben mit (B) bezeichnet.

2. Chemische Analysen

a) *Mineral- und Spurenelementanalysen im Blut und Harn.* Die Mineral- und Spurenelementanalysen erfolgten mittels Emissions- oder Atomabsorptions-Spektrometrie. Bei allen Elementen wurden Doppelbestimmungen durchgeführt und die A- und B-Werte immer gleichzeitig aufgearbeitet.

Reagentien: a) Titrisol (Merck, Darmstadt) diente zur Herstellung der Haupteichlösung für die Serumzink-Analysen. Ein Liter der gebrauchsfertigen Lösung enthielt:

Na	3,30 g	= 143,00 mval/l
K	0,15 g	= 3,84 mval/l
Ca	0,10 g	= 5,00 mval/l
Mg	0,02 g	= 1,65 mval/l

b) 0,5%ige Lanthanolösung — 2,5 g $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ in 20 ml HCl (20%) gelöst, mit Aqua dest. ad 500 ml aufgefüllt.

c) 5%ige wäßrige Ammonium-Pyrrolidin-Dithiocarbamat-Lösung (Heyl u. Co., Berlin).

d) Methylisobutylketon (Merck, Darmstadt).

e) Lab-trol (Dade Reagents Inc. USA, Miami, Florida).

Na	139,00 mval/l
K	4,50 mval/l
Ca	4,99 mval/l
Mg	2,55 mval/l

b) *Na-, K- und Ca-Bestimmungen im Serum.* Die Analysen von Natrium, Kalium und Calcium wurden in derselben Probe durchgeführt. 1 ml Serum wurde in einem 100 ml-Kolben mit 5 ml einer 0,5%igen Lanthanolösung versetzt und mit Aqua dest. ad 100 ml aufgefüllt. Auf die Möglichkeit, bei der atomabsorptionsspektrometrischen Calciumbestimmung auftretende anionische Interferenzen durch Lanthanzugabe zu kompensieren, wies erstmals WILLIS (1960) hin. Weiter ausgebaut wurde die Methode später von TRUDEAU u. FREIER (1967). Die Elektrolytbestimmungen erfolgten durch Emissions-Spektrometrie unter den in Tabelle 1 angeführten Arbeitsbedingungen. Gemessen wurde gegen aus Lab-trol hergestellte Eichlösungen (0,5; 1,0; 1,5; 2,0 ml ad 100). Dabei wurde Lab-trol in der gleichen Art aufgearbeitet wie die Serumproben.

c) *Mg- und Zn-Bestimmungen im Serum.* Die Aufarbeitung von Magnesium erfolgte wie unter b beschrieben. Die Magnesium- und Zinkbestimmungen wurden atomabsorptionsspektrometrisch nach der Methode von HAAS u. Mitarb. (1967) durchgeführt. Zur Verdünnung des Serums wurde ein zinkfreies Elektrolyt-Modellserum (Titrisol) verwendet und damit auch die Eichlösungen hergestellt. Der endgültige Serumzinkwert ergibt sich dann aus dem Grad der Verdünnung. Um die Genauigkeit der Bestimmung zu steigern, wurden von einem Serum stets mehrere Verdünnungen (10-, 20- und 40%ige Serumkonzentration) gemessen und aus diesen Werten der Zinkgehalt durch graphische Extrapolation ermittelt (vgl. HAAS u. Mitarb., 1967).

d) *Pb(II)-Bestimmungen im Vollblut.* Die Bleibestimmungen wurden mittels Atomabsorptionsspektrometrie nach der von LEHNERT u. SCHALLER (1967) erarbeiteten Methode durchgeführt. Prinzip dieser Methode ist die Enteiweißung der Blutprobe mit Trichloressigsäure, eine Komplexbildung des Metalls an Ammonium-Pyrrolidin-Dithiocarbamat und Extraktion in Methylisobutylketon.

10 ml Vetren-Vollblut wurden mit 20 ml einer 5%igen Trichloressigsäure enteiweißt und zentrifugiert. Der Überstand wurde abgossen, auf pH 2,5 eingestellt, mit 5 ml Methylisobutylketon und 1 ml Ammonium-Pyrrolidin-Dithiocarbamat-Lösung versetzt und geschüttelt. Die Endpunktbestimmung erfolgte in der organischen Phase unter den in Tabelle 1 wiedergegebenen Arbeitsbedingungen. Eichlösungen von Pb(II) (10, 20, 40 und 80 µg%) wurden in der gleichen Weise wie die Blutproben aufgearbeitet.

Tabelle 1. *Apparative Arbeitsbedingungen*

	Na(I)	K(I)	Ca(II)	Mg(II)	Pb(II)	Zn(II)
Beckman						
Spektralphotometer DU	×	×	×	×	×	×
Beckman						
Atomic-Absorption-Accessory				×	×	×
Schreiber						
Beckman-10"-Recorder	×	×	×	×	×	×
Hohlkathodenlampe						
Stromversorgung [mA]				10	12	10
Wellenlänge [Å]	5890	7699	4227	2851	2170	2138,6
Spaltbreite [mm]	0,015	0,05	0,1	0,02	0,15	0,05
Strahlengang: triple pass				×	×	×
Brenner: 3-Turbulenz-Düsen	×	×	×	×	×	×
Luftdruck [psi]	10	10	10	10	12	11
Wasserstoffdruck [psi]	3	3	3	3	2	4

e) *Na-, K- und Ca-Bestimmungen im Harn.* Für die Aufarbeitung von Natrium und Calcium wurden 1 ml Harn in einem 200 ml-Kolben mit 10 ml einer 0,5%igen Lanthanolösung versetzt und mit Aqua dest. ad 200 ml aufgefüllt. Für die Kaliumanalysen wurden 0,5 ml Urin in einem 200 ml-Kolben mit 10 ml einer 0,5%igen Lanthanolösung versetzt und mit Aqua dest. ad 200 ml aufgefüllt. Die Na-, K- und Ca-Bestimmungen erfolgten unter den in Tabelle 1 aufgeführten Arbeitsbedingungen durch Emissionsspektrometrie.

f) *Mg- und Zn-Bestimmungen im Harn.* Magnesium wurde in gleicher Weise wie Kalium (s. unter e) aufgearbeitet. Für die Zinkaufarbeitung wurden 5 ml Harn in einem 25 ml-Kölbchen mit Aqua dest. ad 25 ml aufgefüllt. Die atomabsorptionsspektrometrischen Messungen erfolgten für die Zinkbestimmungen gegen Zinkeichlösungen und für die Magnesiumanalysen gegen Lab-trol-Eichlösungen.

g) *Pb(II)-Bestimmungen im Harn.* Die Bleibestimmungen im Harn wurden nach der von LEHNERT u. SCHALLER (1967) angegebenen Methode durchgeführt. 50 ml Harn wurden auf pH 2,5 eingestellt, mit 5 ml Methylisobutylketon und 2 ml Ammonium-Pyrrolidin-Dithiocarbamat-Lösung geschüttelt. Die Endpunktbestimmung erfolgte wie bei den Blutbeimessungen durch atomare Absorption in der organischen Phase. Eichlösungen von Pb(II) (10, 20, 40, 80 µg/l) wurden in gleicher Weise wie die Urinproben aufgearbeitet.

D. Ergebnisse

Die bei den einzelnen Probanden vor und nach der Medikation erhaltenen Analysenergebnisse im Harn und im Serum bzw. Vollblut sind als Mittelwerte mit Standardabweichungen und mit *t*-Werten nach STUDENT (verbundene Stichproben) in Tabelle 2 bzw. in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 2. Mittelwerte mit Standardabweichungen im Harn und Serum bzw. Vollblut. *t*-Werte nach STUDENT; A = vor Aldosteron, B = nach Aldosteron

Harn			Serum	
Na (mval/l)	A	182,2 ± 62,3	(mval/l)	142,6 ± 7,9
	B	159,7 ± 55,9		150,7 ± 13,0
	<i>t</i>	3,0425**		4,4410***
K (mval/l)	A	44,4 ± 8,7	(mval/l)	4,0 ± 0,8
	B	49,3 ± 10,1		4,2 ± 0,5
	<i>t</i>	2,6345*		1,2230
Ca (mval/l)	A	8,0 ± 1,9	(mval/l)	5,1 ± 0,6
	B	7,8 ± 1,8		5,3 ± 0,7
	<i>t</i>	0,4015		2,2100*
Mg (mval/l)	A	14,6 ± 4,0	(mval/l)	1,5 ± 0,2
	B	13,7 ± 4,5		1,6 ± 0,3
	<i>t</i>	1,0475		2,8780**
Zn (mg/l)	A	1,0 ± 0,5	(µg%)	117,4 ± 31,2
	B	0,9 ± 0,3		118,4 ± 29,5
	<i>t</i>	1,0584		0,1500
Pb (µg/l)	A	32,8 ± 22,6	Vollblut	
	B	43,2 ± 23,4	(µg%)	16,7 ± 6,8
	<i>t</i>	3,1337**		15,3 ± 5,7
				0,7690

*t** = *p* < 0,05; *t*** = *p* < 0,01; *t**** = *p* < 0,001.

Tabelle 3. Mittelwerte mit Standardabweichungen der Konzentrationsangaben im Harn und im Serum bzw. Vollblut vor und nach Aldactone-A-Gabe. *t*-Werte nach STUDENT; A = vor Aldactone-A, B = nach Aldactone-A

Harn			Serum	
Na (mval/l)	A	118,4 ± 57,1	(mval/l)	130,0 ± 16,4
	B	140,4 ± 54,7		125,3 ± 16,1
	<i>t</i>	2,2306*		3,1731**
K (mval/l)	A	51,5 ± 13,9	(mval/l)	4,2 ± 0,4
	B	44,4 ± 13,5		4,2 ± 0,4
	<i>t</i>	2,0222		0,0814
Ca (mval/l)	A	6,2 ± 2,3	(mval/l)	4,9 ± 0,3
	B	7,0 ± 2,4		5,0 ± 0,4
	<i>t</i>	1,6891		2,2132*
Mg (mval/l)	A	10,8 ± 4,4	(mval/l)	1,8 ± 0,3
	B	10,1 ± 4,6		1,8 ± 0,2
	<i>t</i>	0,7028		0,7400
Zn (mg/l)	A	0,9 ± 0,5	(µg%)	143,4 ± 44,8
	B	0,9 ± 0,4		137,2 ± 35,3
	<i>t</i>	0,6325		0,7610
Pb (µg/l)	A	15,7 ± 9,9	Vollblut	
	B	13,2 ± 13,4	(µg%)	10,3 ± 7,2
	<i>t</i>	1,1976		10,6 ± 6,4
				0,3317

*t** = *p* < 0,05; *t*** = *p* < 0,01.

E. Diskussion

Über das Verhalten von *Natrium* und *Kalium* unter Aldosteron bzw. Aldosteronantagonisten existieren auf Grund klinischer Beobachtungen und experimenteller Untersuchungen im Schrifttum schon konkrete Vorstellungen. Die Reaktion dieser beiden Elemente wurde daher in der vorliegenden Arbeit als Indicator für die eingetretene Medikamentwirkung herangezogen. Wie zu erwarten war, ließ der Harn unter Aldosteron sowohl eine statistisch gesicherte Natriumretention als auch Kaliumelimination erkennen. Sinngemäß entsprechende Veränderungen fanden sich unter Aldactone-A. Dieses Medikament bedingt am Aldosteronwirkungsort ein Aldosterondefizit, das eine Natriumverarmung und Dehydratation des Organismus bei gleichzeitiger Kaliumretention zur Folge hat. Selbst bei einer kurzfristigen Applikation kommt der Effekt des Medikamentes — wie die hier vorgelegten Untersuchungsergebnisse zeigen — schon durch einen statistisch signifikanten Anstieg der Diurese und der Natriumausscheidung sowie durch einen statistisch gesicherten Abfall des Serumnatriumspiegels zum Tragen (Abb. 1). Die Rückwirkungen auf den Kaliumhaushalt lassen sich allerdings bei der hier verwendeten Dosierung statistisch noch nicht sichern.

Da Aldosteron offensichtlich nicht nur eine Änderung der Elektrolyt-ausscheidung, sondern auch der Diurese bewirkt, sind bei der in der vorliegenden Arbeit anstehenden Frage, ob ein direkter Einfluß der Mineralo-corticoide auf die Elimination gewisser Mineralien und Spurenelemente nachweisbar ist, die Bestimmungen der täglichen Ausscheidungs-raten

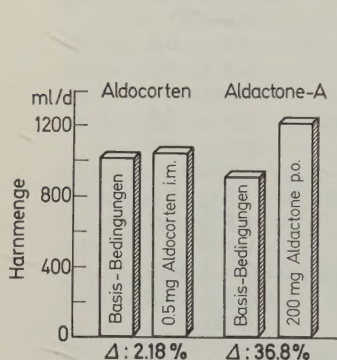


Abb. 1

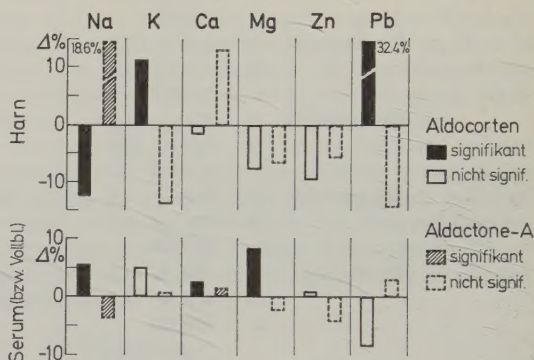


Abb. 2

Abb. 1. Harnmenge vor und nach Aldosteron bzw. Aldosteronantagonist

Abb. 2. Prozentuale Änderung der Na-, K-, Ca-, Mg-, Zn- und Pb-Konzentrationen nach 0,5 mg d-Aldosteron i.m. und nach 200 mg Aldactone-A-Gabe p.o. im Harn und Serum bzw. Vollblut

wenig aufschlußreich (Abb. 1). Sie können sogar zu Fehlinterpretationen führen. Ein eindeutigeres Bild läßt sich sicherlich durch den Vergleich der entsprechenden Konzentrationen im Harn gewinnen. Diese sollen daher die weitere Diskussionsbasis bilden.

Für *Magnesium* zeigte sich im Serum nach Aldocorten ein statistisch signifikanter Anstieg ($t = 2,8780^{**}$), während sich die Abnahme der Magnesiumkonzentration im Harn nicht sichern ließ ($t = 1,0480$). Die Veränderungen durch Aldactone-A (Abb. 2) waren im t -Test nicht mehr als zufällig.

Tierexperimentelle Untersuchungen (HARROP u. Mitarb., 1933; CONWAY u. HINGERTY, 1946; WEIL u. STATE, 1958; GÜNTHER, 1967) nach Adrenalektomie stimmen mit den hier vorliegenden Ergebnissen nicht überein. Es darf in diesem Zusammenhang aber nicht übersehen werden, daß bei Nebennierenrindenentfernung nicht nur die Aldosteronproduktion ausgeschaltet wird. Es kommt hinzu, daß die Exstirpation der Nebennieren sehr rasch zu einer schweren sekundären Niereninsuffizienz führt, die ihrerseits ausreichender Anlaß zur Entwicklung einer Hypermagnesiämie sein dürfte (HÄNZE, 1962).

HILLS u. Mitarb. (1955, 1959) stellten beim Menschen ein paralleles Verhalten der renalen Magnesiumausscheidung und der Natriumelimination im Harn fest. Ob diese Abhängigkeit — wie HÄNZE (1962) annimmt

— kausaler Natur ist, muß dahingestellt bleiben. Die hier vorgelegten Befunde erlauben dazu allein noch keine Stellungnahme. In Verbindung mit früheren Untersuchungen an Hitzearbeitern (SZADKOWSKI u. Mitarb., 1968) legen sie jedoch die Vermutung nahe, daß auch der Magnesiumhaushalt direkt durch Aldosteron beeinflusst wird, allerdings nicht — wie auch LEMON u. Mitarb. (1967) annehmen — durch einen direkten Einfluß auf den renalen Tubulus. Es ist hierfür vielmehr ein magnesiummobilisierender Effekt auf den Knochen zu diskutieren. Beim Menschen befindet sich nämlich etwa die Hälfte des gesamten Magnesiumbestandes im Skeletsystem (WIDDOWSON u. McCANCE, 1951; SPRAY, 1964; R. M. FORBES u. Mitarb., 1956). Der größere Teil des dort fixierten Magnesiums — beim Rind mindestens 70% (TAYLOR, 1959) — liegt in adsorbierter Form vor. Es stellt somit ein Reservoir dar, dessen Vorräte bei Magnesiumverlusten rasch disponibel sind. Derartige Mechanismen könnten erklären, warum in dem hier untersuchten Kollektiv unter Aldosteron trotz einer nur geringfügig, statistisch nicht gesicherten Reduktion der Magnesiumausscheidung im Harn ein signifikant erhöhter Serum-Magnesium-Spiegel beobachtet wurde.

Calcium bietet unter Aldosteron ein grundsätzlich magnesiumanaloges Verhalten. Auch hier ist lediglich eine Konzentrationszunahme im Serum statistisch zu sichern. Dieser Anstieg ist einmal sicherlich einer vermehrten Mobilisation aus dem Knochen zuzuschreiben. Im Skeletsystem ist nämlich Calcium zusammen mit Phosphor als Hydroxylapatit verankert, an dessen Kristalloberfläche weitere Calciumionen angelagert sind. Beide Bindungsformen des Calciums sind keine Mineraldepots im strengen Sinne, das oberflächlich adsorbierte Calcium ist aber rascher mobilisierbar und stellt damit eine leicht disponible Calciumreserve dar (UEHLINGER, 1956). Diese wird — wie die Osteoporose beim Conn-Syndrom (HEGGLIN, 1963) und bei Hitzearbeitern belegt — durch Aldosteron beeinflusst. Ob neben diesem Mechanismus für die Anhebung des Serum-Calcium-Spiegels unter Aldocorten noch andere Faktoren verantwortlich zu machen sind, läßt sich mit der hier verwendeten Methodik nicht sicher entscheiden. Die Tatsache, daß unter Aldosteronantagonisten die tägliche Calciumausscheidungsrate im Harn statistisch hochsignifikant ($t = 5,4350^{***}$) zunimmt, während sich ein Anstieg der Calciumkonzentration im Harn statistisch nicht sichern läßt, spricht aber dafür, daß Aldosteron keinen oder allenfalls nur einen sehr geringen Einfluß auf die tubulären Resorptionsvorgänge für Calcium hat. Zu dem gleichen Ergebnis führten auch die Befunde von LEMON u. Mitarb. (1967). Mit dieser Annahme stimmen die Untersuchungsergebnisse von CONSOLAZIO (1963) überein, nach denen beim Hyperaldosteronismus für hohe Calciumverluste kein Schutzmechanismus besteht. Hierfür sprechen auch die erniedrigten Serum-Calcium-Werte bei Hitzearbeitern (SZADKOWSKI u. Mitarb., 1968), da heute für

die Sekretionsvorgänge des Schweißes ähnliche Mechanismen wie bei der Aufbereitung des Primärharns angenommen werden. Die übrigen in der Literatur zur Frage der Beeinflussung der Calciausscheidung durch Aldosteron bzw. Aldosteronantagonisten vorliegenden Arbeiten stellen keinen effektiven Beitrag zur Klärung dieses Problems dar. Die von LAMBERG u. Mitarb. (1964) an 13 Probanden gewonnenen Ergebnisse sind nicht einheitlich gerichtet, die Befunde von GLAUBITT (1963) beziehen sich nur auf zwei Fälle und können aus statistischen Gründen nicht verwertet werden.

Blei ist ein typischer Knochensucher und bietet hinsichtlich der oberflächlichen Anlagerung an Hydroxylapatit ein ähnliches Verhalten wie Calcium. Die hier erhobenen Befunde zeigen aber, daß Blei im Hinblick auf die renale Ausscheidung grundsätzlich anders reagiert als Calcium (Abb. 2). Die erhebliche Zunahme der Pb(II)-Konzentration im Harn unter Aldocorten erinnert an ein dem Kalium analoges Verhalten. Wie dort wirkt sich auch beim Blei der antagonistische Effekt des Aldactone-A auf die Pb(II)-Konzentration bei der hier gewählten Versuchsanordnung noch nicht aus. Die massive Plumburie unter Aldocorten sollte auch einen statistisch gesicherten Abfall des Blut-Bleispiegels erwarten lassen. Daß der bleiausschwemmende Effekt des Aldosterons sich aber nicht im Blut-Bleispiegel niederschlägt, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß Aldosteron das Blei ebenfalls wie das Calcium aus dem Knochen zu mobilisieren vermag.

Hinsichtlich *Zink* weisen die Befunde dieser Arbeit wohl deutlich darauf hin, daß der Zinkhaushalt weder durch Aldosteron noch durch Aldosteronantagonisten wesentlich verändert wird (Tabelle 3 u. Abb. 2). Nach den Untersuchungsergebnissen von LAACKE (1969) ist anzunehmen, daß die Zinkausscheidung vor allem durch Glucocorticoide mitbeeinflusst wird. Das hier gefundene Verhalten wird insofern durch die Literatur bestätigt, als nach CONSOLAZIO u. Mitarb. (1963) der Hyperaldosteronismus des Hitzearbeiters nicht gegen hohe Zinkverluste im Schweiß schützt.

Literatur

- BARTTER, F. C., A. G. T. CASPER, C. S. DELEA, and J. D. H. SLATER: Stimulation of the adrenal cortex by the renin-angiotensin system. *Clin. Res.* **9**, 209 (1961).
 CONSOLAZIO, C. F., L. R. MATOUSH, R. A. NELSON, R. A. HARDING, and J. E. CANHAM: Excretion of sodium, potassium, magnesium and iron in human sweat and relation of each to balance and requirements. *J. Nutr.* **79**, 407 (1963).
 CONWAY, E. J., and D. HINGERTY: The influence of adrenalectomy on muscle constituents. *Biochem. J.* **40**, 561 (1946).
 FORBES, G. B., and A. M. LEWIS: Total sodium, potassium and chloride in adult man. *J. clin. Invest.* **35**, 596 (1956).
 FORBES, R. M., H. H. MITCHELL, and A. R. COOPER: Further studies on the gross composition and mineral elements of the adult human body. *J. biol. Chem.* **223**, 969 (1956).

- GLAUBITT, D.: in Aldosteron, S. 56. Herausgeb. H. NOWAKOWSKI. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.
- GÜNTHER, TH., u. CH. ALTER: Die hormonelle Regulation der Magnesium-Verteilung. Z. klin. Chem. **5**, 67 (1967).
- HAAS, TH., G. LEHNERT u. K. H. SCHALLER: Serum-Zink-Bestimmung durch Atomabsorptionsspektrometrie. Z. klin. Chem. **5**, 218 (1967).
- HARROP, G. A., L. J. SOFFER, R. ELLSWORTH, and J. H. TRESCHER: J. exp. Med. **58**, 17 (1933); zit. in Z. klin. Chem. **5**, 67 (1967).
- HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Stuttgart: Thieme 1963.
- HILLS, A. G., D. W. PEARSON, O. ROSENTHAL, and G. D. WEBSTER: Observations of magnesium metabolism in man. J. clin. Invest. **34**, 940 (1955).
- —, G. D. WEBSTER, O. ROSENTHAL, and H. CONOVER: Influence of the renal excretion of sodium chloride upon the renal excretion of magnesium and other ions by human subjects. J. clin. Endocr. **19**, 1192 (1959).
- HÄNZE, S.: Der Magnesiumstoffwechsel. Physiologie und Klinik. Stuttgart: Thieme 1962.
- LAACKE, R.: Dissertation, Erlangen (in Vorbereitung) 1969.
- LAMBERG, B.-A., and B. KUHNBACH: Scand. J. clin. Lab. Invest. **11**, 351 (1959).
- , J. PALOHEIMO, and P. TORSTI: Changes in the urinary excretion of calcium after intravenous injection of aldosterone. Acta med. scand. (Suppl.) **412**, 205 (1964).
- LEHNERT, G.: Moderne diagnostische Verfahren bei Vorsorge-Untersuchungen in der arbeitsmedizinischen Praxis. Vortrag auf der IX. Arbeitstagung des Verbandes dtsch. Werksärzte, Sekt. Energieversorgung, Nürnberg, 23. 3. 1968.
- , u. K. H. SCHALLER: Quantitative Bleibestimmung in Blut und Harn durch Atomabsorptionsspektrophotometrie. Med. Welt (Stuttg.) **18**, 1131 (1967).
- LEMON, J., JR., W. F. PIERING, and E. J. LENNON: The acute effect of aldosterone on the renal excretion of calcium and magnesium in man. Clin. Res. **15**, 362 (1967).
- SPRAY, C. M., u. H. P. WOLFF: Aldosteron und Aldosteronismus. Klin. Wschr. **42**, 48 (1964).
- SZADKOWSKI, D., K. LINDNER, G. LEHNERT u. K. H. SCHALLER: Mineral- und Spurenelementanalysen im Blut chronisch hitzebelasteter Schwerarbeiter. Int. Arch. Gewerbepath., Gewerbehyg. **24**, 287 (1968).
- TAYLOR, T. G.: The magnesium of bone mineral. J. Agricul. Sci. **52**, 207 (1959).
- TRUDEAU, D. L., and E. F. FREIER: Determination of calcium in urine and serum by atomic absorption spectrophotometry (AAS). Clin. Chem. **13**, 101 (1967).
- UEHLINGER, E.: Pathogenese des Hyperparathyreoidismus. 62. Tagg. Dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden, 1956.
- VOIGT, D., u. M. APOSTOLAKIS: Grundlagen und Anwendung der Bestimmung der Aldosteronausschüttung im Urin. Materia Medica Nordmark **19**, 203 (1967).
- WEIL, P., and D. STATE: The effect of the removal of major endocrine glands on the serum level of magnesium in dogs. Surg. Gynec. Obstet. **107**, 483 (1958).
- WEISSBECKER, L.: in W. D. KEIDEL: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart: Thieme 1967.
- WIDDOWSON, E. M., and R. H. McCANCE: Chemical composition of human body. Clin. Sci. **10**, 113 (1951).
- WILLIS, J. B.: The determination of metals in blood serum by atomic absorption spectroscopy. I. Calcium. Spectrochim. Acta **16**, 259 (1960).

Priv.-Doz. Dr. G. LEHNERT
Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
8520 Erlangen, Schillerstraße 25

L E B E N S L A U F

Am 3. September 1945 wurde ich, Ernst Weimershaus, als Sohn des Chirurgen Dr. med. Paul Weimershaus und seiner Ehefrau Carola, geb. Wehner, in Jena/Thüringen geboren.

1952 wurde ich in die Grundschule in Hösel/Rheinland eingeschult, da meine Eltern noch in demselben Jahr nach Velbert/Rheinland übersiedelten, wechselte ich in die dortige Volksschule über. 1956 trat ich in das Neusprachliche Gymnasium Velbert ein. Meine Reifeprüfung legte ich 1965 im Neusprachlichen Gymnasium in Langenberg/Rheinland ab.

Im Sommersemester 1965 ließ ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg immatrikulieren. Nach 5 Semestern bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung und möchte nach dem Sommersemester 1970 mein Staatsexamen ablegen.

Ernst Weimershaus.

